Al Prof. Pio Foà
Omaggio [illegible]

RIASSUNTO

DEI LAVORI

SUL SIERO ANTIPNEUMONICO PANE

con alcuni chiarimenti e considerazioni dello stato attuale della sieroterepia della pneumonite, e della produzione del siero

Prof. Dott. NICOLA PANE

incaricato dell' insegnamento della Batteriologia
nella R. Università

NAPOLI
Tipografia dei fratelli Manfredi
Sannicandro 14
1902

RIASSUNTO

DEI LAVORI

SUL SIERO ANTIPNEUMONICO PANE

con alcuni chiarimenti e considerazioni dello stato attuale della sieroterepia della pneumonite, e della produzione del siero

Prof. Dott. NICOLA PANE

incaricato dell' insegnamento della Batteriologia
nella R. Università

NAPOLI
Tipografia dei fratelli Manfredi
Sannicandro 14
1902

RIASSUNTO

dei lavori sul siero antipneumonico Pane con alcuni chiarimenti e considerazioni sullo stato attuale della sieroterapia della pneumonite, e della produzione del siero (1).

Prof. NICOLA PANE

Quando pubblicai le prime ricerche sull' azione del virus pneumonico nei conigli (2); dominava il convinci-

---

(1) In questo riassunto son costretto per brevità a non fare neanche cenno dei lavori di altri osservatori riguardanti il siero antipneumonico, pregando il lettore, che volesse averne cognizione, a leggere le diverse mie pubblicazioni su questo argomento.

(2) Ricerche sull' immunizzazione dei conigli contro il bacillo setticoemico dello sputo. (Lavori del congresso di medicina interna 1892. Rivista clinica e terapeutica 1892).

mento nella maggior parte degli osservatori, alla cui testa il Foà, che l'organismo degli animali suscettibili contro il detto virus non potesse acquisire resistenza (immunità) contro il medesimo, se non adoperandolo attenuato, ovvero iniettando i suoi prodotti culturali privi di batteri, o infine adoperando i batteri morti privi dei prodotti colturali (pneumoproteina-Foà).

Fu per qualche anno una vera ridda di lavori, tutti intesi alla ricerca del migliore mezzo vaccinante l'organismo del coniglio contro lo pneumococco.

Nella mia suaccennata pubblicazione dimostrai che il coniglio poteva acquisire benissimo l'immunità (immunità relativa ben inteso), se gli venivano inoculati pneumococchi virulenti in numero insufficiente a produrne la morte. In queste ricerche determinavasi la dose minima mortale del virus pneumonico del sangue dei conigli infettati che soccombevano, la quale però non era mai costante, ma in rapporto con la speciale resistenza dei singoli conigli (1). Io cercai di far ben rilevare che, per riuscire ad elevare l'immunità acquisita dal coniglio nella prima inoculazione, bisogna aspettare che l'animale siasi ben ristabilito in salute e quindi inoculare, una dose di virus più forte della prima e così di seguito.

Le mie ricer che inoltre sulla questione della causa dell'immunità, in tal modo acquisita dai conigli, dimostrarono allora, che il siero di questi animali immunizzati non era capace di sterilizzare gli pneumococchi *in-vitro*, come si credeva da alcuni osservatori, e descrissi

---

(1) Sull'argomento della diversa resistenza dei conigli pubblicai poi ulteriori ricerche insieme al dottor Linciani (Rivista clinica e terapeutica 1893).

pel primo il modo speciale di svilupparsi dello pneumococco nel siero anzidetto a fiocchetti.

In un successivo lavoro, pubblicato negli atti del XI congresso medico internazionale, io esposi minutamente il mio processo d' immunizzazione dei conigli, adoperando un virus energico, e feci rilevare che un coniglio, che sopportava senza considerevoli disturbi l' iniezione sotto cutanea, o, meglio ancora, intraperitoneale di un c. c. di sangue di coniglio morto di setticemia pneumococcica, poteva considerarsi solidamente immunizzato, cioè avente raggiunto un grado d'immunità altissima. In rapporto agli altri metodi d' immunizzazione, dimostrai che in conclusione questi si riducevano ad elevare il potere naturale di resistenza dei conigli (l' immunità fondamentale); ma, per renderli immuni, bisognava sempre ricorrere all'inoculazione successiva del virus energico. In tali condizioni però gli animali lo sopportavano molto meno bene che quando il medesimo veniva adoperato in dosi opportune fin da principio, e inoltre andavano soggetti facilmente al marasmo (progressiva diminuzione del peso del corpo, diarrea ecc.). Tra le particolarità interessanti sulla biologia dello pneumococco, che io misi in evidenza, ricordo qui il fatto, che mediante colture di pneumococchi di cinque provenienze diverse in gelatina, preparata da me con processo speciale ed avente un punto di fusione molto elevato (circa 30° od anche più), potetti conservare questi germi virulenti lungo tempo e paragonarne a volontà l'azione nei conigli, ciò che non sarebbe stato possibile conservandoli nell'agar e nel brodo, nei quali terreni essi s' attenuano e muoiono in pochi giorni. Da questo paragone risultò che tutti erano capaci, mediante iniezione intraperitoneale in dosi sufficienti, di uccidere il coniglio in poche ore; che, quando la morte aveva luogo tra 11 e 13 ore, si aveva diffluenza del sangue, cioè

incoagulabilità nel cuore *post mortem* (1); che questa diffluenza con grande probabilità dipendeva dal fatto, da me osservato, della grande diminuzione dei corpuscoli bianchi, prima della morte, e dalla necrosi dei residuali, dimostrabile in preparati colorati, fatti al momento della morte. L'altro fatto da me rilevato allora, che mi sembra utile qui di ricordare, riguardava lo stato della milza nei conigli infettati coi pneumococchi delle cinque provenienze diverse, che avevo tra mano. La milza nei conigli, che, mediante dose opportuna di *virus*, soggiacevano ad infezione lenta molti giorni dopo l' inoculazione, poteva raggiungere un volume colossale ed in questo caso presentavasi molle, poltacea; mentre al contrario si mostrava poco ingrandita, dura, con polpa asciutta alla sezione, quando si provocava un' infezione, che produceva la morte dopo 24 a 36 ore. Ciascun coniglio, solidamente immunizzato con pneumococchi di una provenienza, era anche refrattario a quelli di altre provenienze, anche se inoculati in dose di pari energia. Queste ricerche, contro l'opinione allora generalmente accettata, che vi fossero diverse specie e sottospecie di pneumococchi (Foà ne ammetteva specificamente due: lo pneumococco ed il meningococco, producenti il primo tumefazione molle il secondo dura della milza) dimostravano, almeno per le cinque provenienze diverse da me studiate, doversi ritenere le medesime costituenti un' unica specie. La diversità della specie di pneumococchi fu poi (1895) negata dall' osservatore più autorevole che le ammetteva, cioè dal Foà, in base ad ulteriori ricerche. (Relazione al Congresso di medicina interna).

---

(1) Isaeff trovò lo stesso fatto della diffluenza del sangue contemporaneamente a me (Pane; Giornale dell'associazione dei naturalisti e medici—Napoli 1893—Isaeff-Annales de l'Institut Pasteur 1893).

Sulla questione se si potesse realizzare una sieroterapia antipneumonica, poichè vi era un'unica specie di batterii, che produce le pneumoniti fibrinose, continuai una ininterrotta serie di ricerche, nelle quali fui coadiuvato dai dottori Calzolari (1894) e Vita (1895), che si servirono di parte degli studii da me intrapresi per le loro rispettive tesi di laurea.

I risultati furono pubblicati nel 1896 (1) in una estesa memoria ed io ne feci anche dettagliata comunicazione al Congresso di medicina interna di quell'anno. In questa pubblicazione riferii di avere ottenuta l'esaltazione della virulenza di uno pneumococco in grado così elevato, che *un ventesimo di milionesimo di c. c.* (c. c. $^{1}/_{20,000,000}$) di *coltura in brodo, sviluppata per 20-24 ore a 35°, produceva, per iniezione sottocutanea, infezione costantemente mortale nel coniglio di qualunque grandezza.* Per questa ragione io avevo dovuto modificare il mio processo d'immunizzazione nei conigli, cominciando ora prima coll'adoperare per l'inoculazione immunizzante uno pneumococco di *virulenza ordinaria*, cioè tale che la dose mortale pel consiglio oscillava tra c. c. 0,001 e c. c. 0,0001 di brodocultura, e poi, in tempo opportuno, rinforzando l'immunità ottenuta colla inoculazione dello pneumococco dell'alta virulenza anzidetta. In tale modo un coniglio poteva ricevere, dopo alcuni mesi d'immunizzazione, circa 60 milioni di dosi mortali di pneumococchi per iniezione sottocutanea o endoperitoneale, senza dimostrare che lievi disturbi (temperatura cresciuta, piccola diminuzione del peso del corpo). Dai conigli possedenti questa immunità specifica così alta,

---

(1) La sieroterapia nell'infezione pneumonica sperimentale (Rivista clinica e terapeutica 1896).

salassati in tempo opportuno (25 a 30 giorni dopo l'ultima inoculazione), si otteneva un siero capace di salvare gli animali (conigli), inoculati rispettivamente con una dose di pneumococchi molte volte mortale, qualche minuto prima dell'iniezione del siero od anche molte ore avanti; in questo ultimo caso però era necessario inoculare soltanto qualche dose mortale di pneumococchi.

Nella stessa memoria discussi quale poteva essere il meccanismo dell'immunità prodotta dal siero nei conigli e mi intrattenni a considerare specialmente i risultati ottenuti intorno al destino di certi batteri (pneumococco, bacillo del carbonchio) nell'organismo, reso artificialmente refrattario o semirefrattario. Con opportuni preparati essendomi riuscito di dimostrare la riduzione dei batterii in granulazione (1) nel protoplasma di cellule (fagociti), conchiusi che la fagocitosi doveva avere una gran parte nel meccanismo dell'azione curativa del siero, in quanto che il medesimo stimolava i corpuscoli bianchi del sangue, in ispecie, ad inglobare i batteri.

Dopo avere così accertato che l'infezione pneumococcica nei conigli poteva arrestarsi all'inizio mediante l'iniezione del siero specifico tanto per via sottocutanea, quando per via endovenosa, ma più energicamente e rapidamente per quest'ultima via, procurai di avere il siero in maggiore quantità, immunizzando dei grossi animali (un asino ad una giovenca da principio). Riuscii, dopo lunghi e pazienti tentativi, ad ottenere da questi animali (specie dall'asino) un siero molto efficace. Dei risultati ottenuti in tal modo feci una comunicazione al-

---

(1) Pane, sulla genesi delle granulazioni colorabili col bleu di metilene (Atti dell'Accademia medica chirurgica di Napoli 1895 — Centralblatt f. Bakt. 1895).

l'Accademia napoletana di medicina e chirurgia, (1897) la quale, a mia richiesta, nominò una commissione (Professori Armanni, De Giaxa e Boccardi) per accertare i fatti riferiti. La commissione fece eseguire nell' Istituto d' Igiene dell' Università di Napoli gli esperimenti opportuni, e nel suo rapporto confermò i risultati precedentemente esposti da me. Credo qui utile riferire due fatti confermati dalla commissione, oltre all'efficacia sperimentale del siero. Questi sono:

1.° L'agglutinazione, che lo pneumococco subisce in presenza del siero antipneumonico mescolato col brodo durante il suo sviluppo nell' incubatrice, non fu in stretto rapporto coll'azione immunizzante (terapeutica) dello stesso siero; ad esempio, il siero di vacca dimostrò maggiore azione agglutinante del siero di coniglio, mentre questo dimostrò maggiore azione immunizzante del primo.

2.° Il siero antipneumonico di asino, che addimostrò la proprietà agglutinante ed immunizzante più elevata, agì contro lo pneumococco meno a contatto immediato (nei miscugli di siero e pneumococchi inoculati sottocute) che mediato, cioè nell' iniezione del siero nelle vene e dei pneumococchi sottocute.

Il fatto opposto si verificò invece nel siero antipneumonico di coniglio.

L'osservazione in 1.° invalidava la teoria di Gruber del nesso intimo fra la forza agglutinante del siero e quella immunizzante in un tempo, in cui le proprietà dell'*immunisina*, corpo *sensibilizzante* (Bordet) o *ambocettore* (Ehrlich), non erano note, che in minima parte ed in embrione.

Attualmente la differenza è ben nota.

L'osservazione in 2.° che fu da me interpetrata, in base ad opportuni esperimenti, come dipendente dal lento as-

sorbimento del siero di asino nel circolo sanguigno, sembrava allora poco chiaro. Attualmente, come vedremo, la cosa trova facile spiegazione nell'aumento rapido, sotto l'azione nel sangue del siero eterogeneo, del dissolvimento consecutivo dei globuli bianchi produttori dell'alessina.

Incoraggiato da questa efficacia specifica alta del siero, ottenuto da me pel primo dai grossi animali, allargai la produzione, immunizzando molti altri asini e tentando anche di ottenerlo da diversi cavalli e da una mula; ma questi ultimi animali non corrisposero all' aspettativa nelle mie mani.

A riguardo del metodo da me adoperato, io in una breve comunicazione (1) fatta al Congresso di medicina interna del 1898 la riassunsi in questo principio: « Produrre nell' animale una serie di infezioni succes- « sive, ciascuna terminante colla guarigione, mediante « l' inoculazione di pneumococchi della più alta viru- « lenza in dosi gradatamente crescenti ». Le difficoltà, che dovetti vincere per riuscire ad ottenere un tipo di siero antipneumonico della più alta efficacia sperimentale, furono straordinarie (vedremo appresso che questa espressione non è adoperata per orgoglio personale); ma con mia soddisfazione potetti annunziare al Congresso di medicina interna 1898 a Torino di essere in possesso di un siero, ricavato dagli asini, di cui un c. c. neutralizzava nei conigli, per via endovenosa non meno di 1000 a 3000 dosi mortali di pneumococchi inoculati nel tessuto sottocutaneo anche alquanto prima della iniezione del siero. Inoculandone invece poche dosi mortali, si poteva guarire il coniglio, incominciando l'iniezione del siero (1. c. c. nella vena anuriculare ogni 24 ore fino

---

(1) Rivista clinica e terapeutica 1897.

a guarigione completa), fino a 20-24 dopo, cioè a processo infettivo già sviluppato.

La discussione, che seguì alla mia comunicazione, se fu molto importante, specie per la parte che vi presero clinici di alto valore riguardo all'azione del siero nella cura della pneumonite nell'uomo, fu anche poco serena, se non del tutto astiosa e personale, per ciò che riguardava la specificità della cura, per opera di qualcuno, che ora ho ragione di credere pensi ben diversamente. Questi anzi annunziò essere la pneumonite una malattia tossica, facendo intravedere la produzione di un siero antitossico specifico!

L'efficacia sperimentale della forza assegnata al mio siero allora fu qualche mese dopo trovata esatta da due osservatori inglesi (Eyre e Washbourn) (1) i quali adoperarono il mio siero ed un loro pneumococco di alta virulenza. Altri controlli con pneumococchi d'altre provenienze dimostrano ormai, se pure ve ne era bisogno, che il mio siero è specifico contro pneumococchi di qualunque provenienza (2).

Il mio siero antipneumonico adunque è un siero che esplica la sua azione elettivamente contro lo pneumococco, e, come dimostrai in una comunicazione al Congresso di medicina interna del 1899, possiede anche una

---

(1) Experiments With Pane's antipneumococcic serum (the Lancet, april 8, 1899).

(2) Gli osservatori, che hanno adoperato sperimentalmente il mio siero, di cui ho notizie, adoperando pneumococchi dei rispettivi laboratorii, sono, oltre Eyre e Washbourn, Cacciappo (lo Sperimentale 1898), Deutsche di Budapest (relazione per lettera), Römer (Centralblat f. Bakt. 1902 B. 31 n. 727), Tizzoni e Panichi (relazione orale fattami). Tutti ne hanno confermata l'efficacia antipneumococcica nel coniglio più o meno alta.

spiccata azione contro le sostanze tossiche, che si riscontrano nel brodocoltura di pneumococchi. In ogni modo io insistii determinatamente nella mia comunicazione all'Accademia medico-chirurgica di Napoli (1897), sul fatto che la infezione pneumonica nell'uomo (pneumonite finibrosa) è una malattia non a tipo tossico, come ad es. la difterite, ma batterica, i cui germi infettivi svolgono a preferenza la loro azione deleteria sulle cellule dell'organismo, con cui vengono a contatto. Attualmente questo mio concetto, così attaccato al Congresso di medicina del 1878, ha ricevuto la spiegazione dalle ricerche di Bordet, confermate ed ampliate da Ehrlich. Da esse, come è noto, è stato dimostrato che le molecole tossiche del corpo del batterio si fissano a speciali molecole del protoplasma delle cellule dell'organismo, facendo loro perdere la funzione vitale. Le cellule in tal modo attaccate, o rimangano uccise o preducono rapidamente nuove molecole, capaci di fissarsi alle molecole tossiche dei batterii (1).

---

(1) Nella mia pubblicazione del 1896 (*La sieroterapia nell'infezione pneumonica sperimentale*—Rivista clinica e terapeutica—) esposi i fatti risultanti dalle mie ricerche, che mi facevano inclinare ad ammettere che l'azione fagocitaria dei globuli bianchi del sangue, eccitata dal siero iniettato, poteva avere una grande parte nel meccanismo di distruzione dei pneumocchi nell'organismo. Successivamente (*comunicazione all'Accademia medico-chirurgica di Napoli 1897*), avendo osservato che il mio siero antipneumonico non aveva alcuna azione nell'infezione streptococcica sperimentale, ritenni che l'azione fagocitaria doveva intendersi in senso specifico, cioè che *dai leucociti* (cellule in cui il potere fagocitario è massimo e dove, secondo le mie ricerche — Centralblatt für Bakt 1895—i batterii si possono trasformare in granulazioni) *si elabori una sostanza capace di difendere*

Tali molecole, chiamate da Ehrlich *ambocettori*, si distaccano dalla cellula e passano nel siero di sangue, a contatto del quale i batterii rimangono distrutti. Per questa distruzione però è necessaria la presenza nel siero dell'anticorpo naturale, proveniente dalla distruzione dei globuli bianchi, detto da Buchner *alessina*, e da Ehrlich *complemento*. Esso ha la proprietà di dissolvere i batterii, quando questi sono già sensibilizzati (Bordet) dalle anzidette molecole cellulari (ambocettori).

Tralasciando di entrare nella supposizione di Ehrlich intorno al modo di dissolvimento (1), è necessario far rilevare che il siero antipneumonico è tanto più agibile, quanto maggiore è il numero di ambocettori, che esso contiene in un dato volume. L'alessina proveniente dalla distruzione dei corpuscoli bianchi del sangue, il cui numero cresce durante l'infezione pneumonica, e corrispoudentemente cresce il numero che si dissolve, si trova naturalmente più abbondante durante l'infezione, almeno in principio, quando la leucocitosi è elevata. Non è perciò necessario che il siero antipneumonico da iniet-

---

l'organismo solo contro i pneumococchi. Quale sia la proprietà di questa sostanza, che si trova nel siero degli animali immunizzati, lo dimostrarono posteriormente le ricerche di Bordet (1899-1900), seguite ed ampliate rapidamente da Ehrlich, come ho accennato nel testo. La sostanza da me concepita, come si vede, non è altro che la *sensibilizzatrice* di Bordet, l'*ambocettore* di Ehrlich, il *fissatore* di Mitchnikoff. Resta a dimostrare se tutte le cellule dell'organismo abbiano il potere di produrre questa sostanza o se essa venga prodotta in gran parte, se non totalmente, solo da cellule speciali. Ciò, è sperabile, diranno le future ricerche.

(1) N. Pane—Sulla questione dei complementi nell'azione dei così detti sieri battericidi (Atti dell'Accademia medico-chirurgica 1902).

tarsi contenga alessina per agire; che anzi un siero eterogeneo, che ne sia stato privato col riscaldamento a 57°-58° per un'ora, non perde nulla della sua efficacia, ma, se il siero favorisce la leucocitosi, l'efficacia viene aumentata. Questo fatto ho potuto recentemente dimostrare io stesso (1).

Con ciò resta chiarito quanto sopra fu riferito sul fatto che il siero antipneumonico d'asino nell'esperienza controllata dalla commissione dell'accademia medico-chirurgica, dimostrò maggiore azione contro gli pneumococchi per via indiretta, che ad immediato contatto nel tessuto sottocutaneo del coniglio, poichè nel primo caso iniettando il siero direttamente nel sangue segue rapida leucocitosi e quindi maggiore produzione d'alessina.

Possiede il mio siero antipneumonico azione specifica nell' infezione pneumococcica dell'uomo (pneumonite fibinosa) così come negli esperimenti sull'animale?

Fin dalle prime ricerche sperimentali favorevoli, cominciai nella 1ª clinica medica di Napoli, sotto la direzione ed incoraggiamento del mio maestro prof. De Renzi, qualche tentativo di cura nei pneumonitici con esito favorevole adoperando con molta parsimonia il siero di coniglio. Preparato il siero dai grossi animali, come sopra fu detto, il de Renzi, sotto il suo controllo, fece estendere l'uso del siero a numerosi pneumonitici. La mortalità, come il chiarissimo clinico espose egli stesso al congresso di medicina interna del 1898 (2), fu del 9 °|₀, mentre la mortalità che si ebbe nella sua stessa clinica nei pneumonitici trattati con altri rimedii, fu

(1) Loc. cit.

(2) Atti dol congresso di medicina interna. 1898, Rivista clinica e terapeutica 1898.

del 25 %. Altri clinici (Cantieri, Maragliano, Massalongo, Ughetti, Vincenzi, Fazio ecc.) e numerosi medici pratici hanno riferito i risultati da loro ottenuti, sicchè nella pubblicazione del Tomasini dell'Ospedale di Palermo (1), dove sono enumerati i casi curati da lui e riportati ancora quelli pubblicati prima, curati similmente col mio siero, l'insieme di questi casi ammonta a 216, di cui 192 guariti, cioè una mortalità dall'11.16 %. In questo numero sono compresi i 21 casi di Banti e Pieraccini, i soli autori, che dicono di non aver ottenuto risultati dalla sieroterapia (2). A questi 216 casi bisogna aggiungerne altri 11, con la mortalità del 16.6 %, appartenenti al Dott. Spolverini, il quale nega ogni azione specifica al siero, nonostante confessi che la mortalità dei curati col medesimo fu della metà minore di quelli curati contemporaneamente nello stesso ospedale coi rimedii comuni (in questi casi la mortalità fu del 31 %).

In questa statistica, come si vede, il mio siero riceve

---

(1) P. Tomasini—Contributo alla sieroterapia della pneumonite (Nuova rivista clinica-terapeutica 1900).

(2) Nella critica (La sieroterapia 1899), che fece dei risultati del Banti e Pieraccini, comunicati all' accademia fiorentina, dimostrai che fu gran ventura che essi non fossero stati disastrosi, avendo gli autori iniettato il siero nelle vene alla dose di 40 cc. al giorno, mentre nei soli due casi, in cui il siero fu iniettato per via sottocutanea, si ebbe la guarigione. È poi rimarchevole la mortalità degli infermi scelti per controllo, la quale fu considerevolmente minore (17,8 %) di quella che si verificò contemporaneamente nei pneumonitici curati anche con i comuni rimedii nella clinica medica ufficiale, che ha sede nello stesso ospedale (25 %.).

il battesimo d'un rimedio, che fa diminuire la mortalità dei curati con esso in media di almeno la metà. Ma è proprio vero, che le statistiche in medicina, hanno un valore assoluto? È noto che non ostante la generale quasi obbligatoria applicazione del siero antidifterico nella cura della difterite, ancora non sono cessate le discussioni intorno alla dimostrazione se veramente la mortalità generale ed assoluta prodotta da questa malattia sia un fatto incontestabile. Ora se ciò avviene per la difterite, che valore generale può avere quella così limitata testè riportata, dove figurano numerosi infermi curati col siero soltanto *in extremis?*

Ogni medico, che ha larga esperienza e conosce che l'effetto di un rimedio, che ha subito vittoriosamente il controllo dell'esperimento nel laboratorio, non può essere che salutare, dovrebbe non trascurare di ricorrervi, se le speciali condizioni lo permettono, in una malattia, come la pneumonite, dove sono spesso in giuoco delle vite preziose. Eppure ho veduto io colleghi valorosi, completamente convinti, anche per qualche cura praticata e riuscita in mezzo a condizioni disastrose, i quali, se talvolta si decidono a ricorrere al mio siero, cio avviene solo come *extrema ratio*. La causa principale di questa esitazione, anche nei convinti, sta nella tema che ove, nonostante la cura col siero, l'ammalato soccombe, si è tacciati dal collega o dai colleghi, oppositori sistematici od occasionali, di poveri creduli, se non di qualche cosa di più grave. Invece (ho inteso dirlo io stesso, ed alcuni me lo hanno anche scritto) ricorrendo al siero quando tutti convengono che il caso è disperato, qualunque ne sia per essere l'esito della applicazione, il medico che l'ha adoperato rimane al coverto da ogni recriminazione postuma. A questo proposito mi piace qui riferire su di un caso occorso a me stesso.

Al principio del 1898 curai col mio siero una signora di 68 anni con pneumonite sviluppatesi durante l'influenza (in questo caso nell'ispettorato erano numerosi pneumococchi) (1). Si incominciò ad adoperare il siero dalla fine dal primo giorno della malattia già abbastanza grave fin dal principio. La guarigione si ebbe al 5° giorno, smentendosi in tal modo lo scetticismo sconfortante di una dei consulenti, che la visitarono durante la cura.

La stessa signora al principio di quest'anno, cioè 4 anni dopo l'attacco di pneumonite precedente, cade di nuova inferma della stessa malattia. Questa volta non si ricorse al siero, perchè il medico curante assicurò la famiglia poter guarire l'inferma con altri rimedii. Ma, come non di rado avviene, la inferma precipitava, anzichè accennare a guarire, talchè la famiglia al 5.° giorno allarmata volle un consulto (professori De Renzi e Castellino), dove, come estrema *ratio*, fu proposto l'uso del mio siero, rivolgendosi per l'intervento direttamente a me. Restio ad occuparmi direttamente della cura, per ragioni di tempo insufficiente, tuttavia, pregato, vi andai, ma il grave stato obbiettivo dell'inferma (temp. oltre 40°, polso frequentissimo, leggiermente irregolare, 40 atti respiratori al minuto, sub delirio, espettorazione scarsissima), il periodo inoltrato della malattia, indipendentemente dalla grave età dell'inferma, mi convinsero subito essere il mio intervento temerario. Tuttavia parte perchè insistentemente pregato, parte perchè non mi sembrava di essere nel periodo preagonino, nel qual caso è affatto inutile ogni

---

(1) Pane, alcuni casi di pneumonite curati col siero antipneumonica (Riforma medica, gennaio 1898).

sierotepia di questo mondo, iniettai 20 c. c. di siero, ma deciso a non fare altre iniezioni, se dopo 8 ore al massimo non constatassi uno spiccato effetto benefico. Ma già tre ore dopo la miglioria era evidente (euforia, diminuzione della temperatura e degli atti respiratorii, ritorno completo della coscienza. L' indomani l' inferma era molto migliorata nel generale e la temperatura diminuita di oltre due gradi. Però fu necessario continuare l'uso del siero per diversi altri giorni, e la febbre scomparve per lisi molto prolungata.

Di casi analoghi al precedente potrei raccontare molti altri, che mi sono stati forniti dalla gentilezza di amici e colleghi. Da essi è data la dimostrazione che la cura col mio siero viene intrapreso nella grande maggioranza dei casi a decorso inoltrato della malattia ed in infermi già ridotti agli estremi. Ciò nella pratica privata; nella pratica ospedaliera le cose non sono migliori, almeno qui a Napoli, dove lo pneumonitico, non ostante la povertà, si porta all'ospedale a periodo avanzato della malattia e quando s'incomincia a temere di vederlo morire in casa. La mortalità quindi è alta. Nella clinica del Prof. de Renzi, ad esempio, è stata del 25 °/₀. A Roma la mortalità per pneumonite negli ospedali è anche maggiore, cioè del 30 al 40 °/₀. A Palermo (Ospedale Civico) è arrivata fino al 50 °/₀ ed a Firenze (statistica della Clinica ufficiale 1899) si e avuta mortalità del 25 °/₀.

Tuttavia, malgrado ciò, la sieroterapia quando è stata adoperata negli ospedali ha fatto diminuire la mortalità della metà e più, salvo nelle mani del Banti e Pieraccini. In qualche ospedale come nel Civico di Palermo, come nella clinica de Renzi nel decorso anno scolastico 1901-902, malgrado l' estrema gravezza dei casi, la mortalità è stata finanche zero nei curati indistintamente col siero.

La lunga esperienza, che ho acquistato nella pratica della sieroterapia sperimentale e al letto dell'infermo mi mettono in grado di dare alcune norme, non applicando le quali, si corre rischio di perdere l'infermo di pneumonite quando da uno stato gravissimo, dopo le prime iniezioni di siero, esso si rileva al segno che la guarigione sembra quasi un fatto indiscutibile e perciò si sospende la sieroterapia. Allora (per buona sorte ciò succede raramente), il processo pneumonico non spento può riaccendersi con estrema violenza. Un esempio di questa grave evenienza è occorso a me stesso circa 4 anni fa. Si trattava di un caso di grave pneumonite unilaterale in persona di una signora asmatica, gravida all'ottavo mese. Il processo pneumonico insorse in modo violento, e prima della fine del primo giorno di malattia l'espettorato era divenuto emorragico. Cominciai la iniezione di siero abbastanza presto, al principio del secondo giorno. La miglioria fu rapida, sicchè al terzo giorno il processo pneumonico sembrava completamente in via di risoluzione; la temperatura era a 37° e qualche decimo di grado. Sospendo le iniezioni. L'inferma partorisce regolarmente, ma il neonato muore dopo alcune ore. Il processo pneumonico, circa due giorni dopo sospesa la sieroterapia, insorse più violento di prima e bisognò un nuovo energico intervento sieroterapico, che ebbe anche successo evidente, ma la malattia si protrasse per molti giorni e la guarigione fu molto lenta. Questo risultato corrisponde a capello con quello che succede nella sieroterapia sperimentale nei conigli, cui s'inocula il virus pneumonico nel tessuto settocutaneo e il siero molto attivo s' incomincia a iniettare nelle vene in dose oppurtuna (un c. c. al giorno), quando già comincia a manifestarsi l'edema nel sito inoculato. Dopo l'iniezione del siero l' edema non cresce più o cresce lentamente.

Continuando le iniezioni, il coniglio guarisce abbastanza presto, ma, se si sospendono, il processo infettivo si propaga rapidamente e anche con un nuovo intervento sieroterapico l'animale spesso soccombe.

La spiegazione di ciò è data dalla conoscenza del meccanismo d'azione degli anticorpi specifici, che ho sopra indicati. La lotta s'impegna tra questi, che sotto l'azione del siero, che ne contiene abbondantemente, si vanno formando nell'organismo, e i batteri. Diminuendo i primi, questi ultimi, già stremati di numero, si moltiplicano più o meno rapidamente a secondo dell'ostacolo, che gli scarseggianti anticorpi sono in grado di opporre.

Nella cura della pneumonita fibrinosa coll'attuale siero , che posseggo molto più energico di quello adoperato fino a due anni fa, mi regolo nel seguente modo:

Nel primo intervento inietto 20 c. c. di siero e se dopo 10 o 12 ore al massimo osservo evidente miglioria, posso assicurare della guarigione, ma finchè la temperatura non discende al disotto di 37°, non trascuro mai d'iniettare giornalmente dapprima 20 c. c. di siero (10 la mattina e 10 la sera), poi, a misura che la miglioria cresce, 10 c. c. al giorno. In casi disperati al massimo inietto nel tessuto sottocutaneo del dorso 40 c. c. nelle 24 ore.

Stato attuale intorno alla produzione del siero antipneumonico

Il tentativo di produrre un siero antipneumonico, a cominciare dal nostro Foà, che fu il primo a produrne nei piccoli animali da laboratorio, è stato l'aspirazione costante di gran numero di scenziati d' Europa e d'America. Ma quando dalla piccola quantità di siero più

o meno efficace (talvolta non lo era punto come quello prodotto da Mosny e da Bonome) si passava ai tentativi di ottenerlo dai grossi animali, il risultato era nullo.

A me pel primo riuscì, come ho riferito, di ottenere un siero antipneumonico dai grossi animali (asini), anche più efficace di quello che aveva ottenuto dai conigli ad alta immunità acquisita nel modo sopra indicato. Dopo di me Mennes scrisse in un un lavoro, che ebbe la gentilezza d'inviarmi, d'avere ottenuto del siero antipneumococcico da un cavallo molto efficace. Il Mennes, credo, siasi arrestato a questo primo tentativo, non avendo più avuto cognizione di altre sue pubblicazioni sul suo siero. Anche Washbourn tentò produrre un siero antipneumococcico nel 1897 e, a proposito della ricerca di controllo del mio siero (The Lancet 1899) dice che dal cavallo, da cui l'ottenne (da quanto riferisce il siero aveva piccola efficacia) in seguito non riuscì più ad avere siero immunizzante e dovette abbandonare gli ulteriori tentativi.

Quasi due anni fa (marzo 1901) il dottor Römer, la cui competenza in batteriologia è ben nota, mi scrisse da Wurzburg, di volere fare ricerche sperimentali col mio siero antipneumococcico e, naturalmente, trattandosi di un autore competente, mi affrettai a spedirgli una sufficiente quantità di siero. Dopo più di un mese ricevetti da lui una lettera di vivi ringraziamenti pel siero inviatogli, dichiarando di voler far conoscere anche *in Germania il grande servigio che io aveva reso alla scienza.*

Quasi contemporaneamente a questa lettera del Römer l'Istituto sieroterapico, da me diretto, ricevè una richiesta di alcune boccette di *siero antipneumonico Pane* dal Reale Istituto per la terepia sperimentale in Frankfurt

sul Meno diretto da Ehrlich. Le boccette richieste furono spedite, ma non ebbi nessuna notizia, nè delle ricerche fatte nell'anzidetto Istituto, nè di quelle fatte dal Römer.

La mia sorpresa per questo silenzio scomparve, quando nel luglio di quest'anno lessi nel Centralblatt f. Bakt. un riassunto di un lungo lavoro di Römer, pubblicato nell'archivio di Gräfe, nel quale a proposito della natura del siero antipneumococcico sostiene, che *la guarigione della malattia da pneumococco segue non mediante antitossina, ma anticorpi battericidi, come viene confermato indubbiamente dalle ricerche* (da lui fatte) *col siero antipneumonico del prof. Pane di Napoli.* Riguardo alle esperienze speciali da lui eseguite, egli ebbe l'occasione di curare con esito in guarigione, e senza diminuzione dell'integrità della vista, l'ulcera serpiginosa della cornea (la quale, come è noto, è prodotta dallo pneumococco ed è refrettaria ad ogni cura) mediante iniezioni sottocutanee ed applicazione locale del siero antipneumococcico. Riprodusse inoltre sperimentalmente nei conigli infezione della cornea mercè pneumococchi, previa lesione di continuo, ed ottenne la guarigione mercè trattamento col siero. Nello stesso riassunto si rileva che dalla casa Merck è stato prodotto un siero antipneumococcico a firma Römer. Desideroso di verificare l'efficacia di questo siero, scrissi al Merck in Darmstadt, pregandolo di inviarmene un paio di boccette. Circa un mese dopo la mia richiesta ricevetti una lettera in data 25-8-02 dal Merck, nella quale questi dichiarava non potermi inviare il siero *primo di ottenerlo della massima potenzilità possibile.* Siccome egli non poteva scrivermi a questo modo senza prima aver consultato Römer stesso, che conosceva bene l'efficacia del mio siero, debbo conchiudere che egli fino ad ora non è riuscito ancora ad

ottenerlo d' efficacia almeno pari a quella del mio, nonostante i grandi mezzi, che avrà messo a sua disposizione il grande industriale tedesco.

Anche nell'America del nord si è imitato il mio siero recentemente, ma da relazioni avute pare abbia un efficacia nella cura della pneumonite molto aleatoria, oltrechè avrebbe prodotto accidenti spiacevoli (ascessi) frequentemente.

In Francia Bezençon e Griffon, oltre un anno fa (Annales de l'Institut Pasteur 1901), come se la quistione del siero antipneumococcico non fosse stata mai trattata in nessun paese del mondo, scrivono di volersi occupare della produzione del siero, ma finora, che io sappia, non hanno nulla comunicato in proposito.

Da noi il Tizzoni e Panichi, i quali esperimentarono nel decorso giugno il mio siero che, secondo notizie private, si mostrò molto efficace anche contro la loro varietà tossica di pneumococco, promettono in una pubblicazione recente di voler intraprendere la preparazione del siero antipneumonico dai grossi animali e, stando allo annunzio datone dalla Nazione di Firenze (1° Novembre 1902), avrebbero iniziate già le ricerche coi cavalli regalati loro dal Sovrano d'Italia.

Anche nell'Istituto sieroterapico di Milano, se debbo argomentarlo dalla considerevole quantità del mio siero (24 boccette) che fu ad esso spedita, dietro richiesta del direttore Belfanti, e da notizia privata, si tenta di produrre il siero antipneumonico.

Dopo queste notizie, che ho qui riassunte, intorno al risveglio di una così importante questione di terapia moderna, la quale, oso affermarlo col massimo convincimento, che mi viene dall' esperienza, è in grado di salvare migliaia di vite preziose, che si spengono immaturamente, a me resta il conforto di essere stato

colla mia perseveranza certamente causa di questi attuali tentativi di scienziati italiani ed esteri. Mi sia ciò di conforto dopo le amarezze infinite, e i gravi sacrifici personali sopportati in questi ultimi anni!

Nell'augurare buon successo a quelli che ora si sforzano di produrre un siero antipneumonico terapeutico, debbo loro ricordare, se pure ve n'ha bisogno, di essere perseveranti. Questo siero non è, come quello antidifterico, di facile preparazione. Quest'ultimo, come è noto, avendo tra mano una tossina molto energica e cavalli disposti, si può ottenere in due o tre mesi anche fortemente attivo. Io stesso ultimamente l'ho ottenuto da una cavalla in meno di tre mesi della forza di 300 U. I. Invece per ottenere il primo di un alta efficacia terapica, per quanto la mia personale lunga esperienza m'insegna, vi occorrono anni di pazienti e svariate cautele, a parte il dispendio enorme.

Napoli Dicembre 1902.